



# BIOSEGURIDAD DE LOS ALINEADORES TRANSPARENTES DE ORTODONCIA: REVISIÓN NARRATIVA

**Autora: Eugenia Cecilia Terol Rivas**

UCAV. Odontomáster. [euteri@gmail.com](mailto:euteri@gmail.com)

## RESUMEN:

Se describe la bioseguridad de los alineadores transparentes de ortodoncia, mediante una revisión bibliográfica no sistémica de los últimos 10 años. Los resultados se dividieron en 3 áreas temáticas: a) estabilidad química de los alineadores; b) efectos biológicos (citotoxicidad/estrogenicidad) de los alineadores transparentes de ortodoncia; c) lixiviación de bisfenol-A (BPA) de los alineadores. Se encontraron 21 artículos, si bien, finalmente sólo 14 fueron usados para el análisis. Debido a la variabilidad de los resultados obtenidos en los distintos estudios, no existe evidencia suficiente para sentenciar que el uso de los alineadores es peligroso para nuestra salud, aunque sí ha quedado latente la necesidad de realizar más estudios al respecto, dado el potencial riesgo.

## PALABRAS CLAVE:

Bisfenol A, BPA, alineadores transparentes, citotoxicidad, estrogenicidad, lixiviación.

## ABSTRACT:

Biosafety of orthodontic clear aligners is described through a non-systemic bibliographic review of the last 10 years. Results were divided into 3 thematic areas: a) chemical stability of the aligners; b) biological effects (cytotoxicity/estrogenicity) of orthodontic clear aligners; c) leaching of bisphenol-A (BPA) from aligners. 21 articles were found, although finally only 14 were used for the analysis. Due to variability of the results obtained in the different studies, there is not enough evidence to conclude that clear aligners are dangerous for health, although the need to carry out more studies in this regard has been latent, given the potential risk.

## KEY WORDS:

Bisphenol A, BPA, clear aligners, cytotoxicity, estrogenicity, leaching.

## ÍNDICE:

1.- INTRODUCCIÓN .....	4
2.- OBJETIVO Y METODOLOGÍA .....	5
3.- BIOSEGURIDAD DE LOS ALINEADORES ORTODÓNCICOS:.....	5
3.1.- ESTABILIDAD QUÍMICA DE LOS ALINEADORES DE ORTODONCIA.....	5
3.2.- EFECTOS BIOLÓGICOS DE LOS ALINEADORES: CITOTOXICIDAD Y ESTROGENICIDAD.....	6
3.3.- LIXIVIACIÓN DE BPA DE LOS ALINEADORES DE ORTODONCIA .....	11
4.- DISCUSIÓN.....	15
5.- REFERENCIAS.....	18
6.- TABLA.....	20

## 1.- INTRODUCCIÓN:

La creciente demanda de aparatología más estética entre los pacientes de ortodoncia y la gran presión a nivel de marketing de sus fabricantes ha provocado un aumento en el uso de alineadores transparentes en las últimas dos décadas y media (1-3). El primer sistema de alineadores diseñado digitalmente, Invisalign®, fue presentado por Align Technology© (Santa Clara, CA, EE. UU.) en 1997 (1,4). Actualmente existen muchos sistemas de alineadores diferentes disponibles en el mercado (5).

Los alineadores transparentes están hechos de polímeros termoplásticos debido a sus propiedades viscoelásticas y ópticas (1). La mayoría de los fabricantes utilizan tereftalato de polietileno modificado con glicol (PET-G) o poliuretano (TPU) (sólo o mezclado con poliéster) (4). No obstante, los polímeros son muy sensibles a las condiciones ambientales, por lo que su exposición a un entorno adverso como es el medio oral podría provocar cambios en las propiedades de dichos materiales, lo que podría comprometer la eficacia del tratamiento (1), además de suponer un posible riesgo para la salud de los pacientes por la lixiviación o liberación de algunos monómeros, como el bisfenol-A (BPA), y el desprendimiento de microplásticos. Aunque los fabricantes afirman que los alineadores transparentes no contienen BPA, los estudios carecen de resultados consensuados (5).

El BPA ha sido catalogado como disruptor endocrino, con teratogenicidad, mutagenicidad y carcinogenicidad informadas. Los efectos incluyen toxicidad reproductiva, como tumores de la glándula mamaria, aumento del estrés oxidativo y daño irreversible al ADN, hiperglucemia y tolerancia a la insulina. (2,3) Se ha descubierto que su lixiviación aumenta especialmente a altas temperaturas y en condiciones alcalinas, las cuales son comunes intraoralmente (5).

La Agencia de Protección Ambiental (EPA) de Estados Unidos, fijó una dosis de referencia de 50 µg/kg/día, que también era la ingesta diaria aceptable por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Sin embargo, se descubrió que el BPA tiene efectos en dosis inferiores a la dosis de referencia de la EPA (6,7). Por tanto, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) propuso en 2015 una ingesta diaria tolerable (IDT) temporal de 4 µg/kg/día. Sin embargo, Hass et al. (2016) (8) informaron que incluso la IDT propuesta, no ofrece una protección adecuada contra los efectos como disruptor endocrino del BPA. Esto ha llevado a que varios países hayan impuesto prohibiciones sobre el uso de BPA en diversos productos de consumo, siendo Canadá el primero (5).

## 2.- OBJETIVO Y METODOLOGÍA:

Por todo lo descrito anteriormente, el objetivo del presente trabajo fue desarrollar una revisión narrativa de la producción científica que se ha publicado en la literatura médica de los últimos 10 años, sobre la bioseguridad de los alineadores transparentes de ortodoncia. Para la misma, se desarrolló una búsqueda en la base de datos PubMed. Los resultados se presentan en 3 áreas temáticas pre-establecidas: estabilidad química de los alineadores de ortodoncia, efectos biológicos de los alineadores de ortodoncia (citotoxicidad y estrogenicidad) y lixiviación de BPA de los alineadores de ortodoncia.

Se encontraron 21 artículos en la base de datos consultada, de los cuales, 5 artículos fueron excluidos ya que no cubrían la temática descrita anteriormente. Tras la lectura de los mismos, 14 artículos fueron incluidos en esta revisión (**Tabla 1**).

La gran heterogeneidad metodológica entre los estudios incluidos en esta revisión imposibilita la realización de un metaanálisis de los resultados obtenidos en los mismos, lo que sólo nos permite hacer una evaluación mediante una comparación y síntesis descriptiva (5).

## 3.-BIOSEGURIDAD DE LOS ALINEADORES ORTODÓNCICOS:

Se encontraron 14 artículos que hacían referencia a esta área temática: 7 revisiones sistemáticas, 1 revisión narrativa y 6 estudios (4 in vitro y 2 estudios clínicos).

Los estudios, aluden a tres cuestiones sobre la bioseguridad de los alineadores de ortodoncia: su estabilidad química, sus posibles efectos biológicos (citotoxicidad/estrogenicidad) y la lixiviación de BPA por parte de estos.

### 3.1.-ESTABILIDAD QUÍMICA DE LOS ALINEADORES DE ORTODONCIA:

Se encontró 1 revisión sistemática y 1 estudio clínico.

El material elegido para la fabricación de los alineadores ortodóncicos, fueron los *polímeros termoplásticos*, debido a sus propiedades ópticas y viscoelásticas. Sin embargo, dichos polímeros, son muy sensibles a la temperatura, a la presencia de agua y humedad, a la naturaleza química del ambiente, a la presencia de oxígeno y solventes orgánicos, al tiempo transcurrido después de su deformación elástica, y a su proceso de fabricación (1). Por tanto, la exposición a un entorno adverso como es el medio oral podría provocar cambios en las propiedades de este material, que podrían comprometer la eficacia del tratamiento con alineadores de ortodoncia (1).

Así, Lira et al. (2023), realizaron un estudio clínico con el objeto de evaluar los posibles cambios químicos, físicos, mecánicos y morfológicos resultantes del envejecimiento del polímero constituyente de los alineadores transparentes de ortodoncia, después de su exposición al medio oral (grupo envejecido in vivo) y tras su inmersión en saliva artificial (grupo de referencia). Para ello analizaron 24 alineadores de la marca Invisalign® (compuestos principalmente de poliuretano termoplástico -TPU-). 12 pacientes estuvieron en tratamiento de ortodoncia con dichos alineadores, que usaron 14 días, durante 20/22 horas al día, siguiendo las recomendaciones del fabricante. Los cambios en la *composición química* del material, que es la parte que nos interesa en esta revisión, se estudiaron cualitativamente mediante la técnica ATR-FTIR (técnica infrarroja de reflectancia total atenuada-transformada de Fourier). Como conclusión del estudio se dilucidó que no existían cambios significativos en la estructura química del material después de la exposición al medio oral, denotando así la estabilidad química del material (1).

Por otro lado, Helen Fegan (2022), en una revisión sistemática sobre el material Smart Track (LD30) de la marca de alineadores de ortodoncia Invisalign®, incluyó 2 estudios aleatorizados no controlados y 2 estudios de cohortes. Analizaron 110 alineadores fabricados con tecnología Smart Track y concluyeron (mediante la técnica ATR-FTIR antes mencionada), en 3 de los 4 estudios enumerados previamente, que los alineadores transparentes sí mostraban cambios químicos durante el tratamiento, lo que podría afectar la previsibilidad de los resultados del tratamiento de ortodoncia con dichos alineadores. Además, uno de los estudios incluidos, demostró cambios en los niveles de aluminio y silicio antes y después del uso intraoral, lo que puede contribuir a reacciones de hipersensibilidad en los pacientes (4).

### 3.2.-EFECTOS BIOLÓGICOS DE LOS ALINEADORES: CITOTOXICIDAD Y ESTROGENICIDAD:

Se encontraron 3 revisiones sistemáticas, 1 revisión narrativa y 2 estudios in vitro.

El uso de alineadores y de retenedores de ortodoncia formados a partir de polímeros termoplásticos se ha incrementado en los últimos tiempos, desde la aprobación de la pionera Align Technology® por la FDA en 1997 (2). Su uso para solucionar un espectro cada vez más amplio de maloclusiones y las intensas campañas publicitarias dirigidas a los pacientes, ha hecho que ya no solo los pacientes adultos, sino también niños y adolescentes, busquen en estos materiales la solución a sus problemas ortodóncicos (10).

Los alineadores transparentes son cubetas de plástico removibles, capaces de corregir un gran número de maloclusiones dentofaciales en secuencias específicas. Deben usarse aproximadamente 22 horas al día (excepto durante las comidas y el cepillado dental), y con una frecuencia de entre 7 a 14 días, reemplazarse por otro alineador nuevo, hasta completar la

secuencia completa del tratamiento de ortodoncia (6). Los alineadores transparentes se utilizan para tratamientos cada vez más complejos y, en consecuencia, más prolongados, por lo que están en estrecho contacto con dientes, encías y fluidos intraorales durante mucho tiempo (11). Esta exposición al medio oral, tan prolongada en el tiempo, que conlleva cambios de temperatura o pH, desgaste mecánico y actividad enzimática bacteriana o salival, provoca el envejecimiento y degradación de los materiales de ortodoncia, lo que podría dar lugar a la lixiviación intraoral de sustancias biológicamente activas, por su potencial efecto citotóxico y estrogénico, como puede ser el bisfenol-A (BPA) y otros monómeros residuales (3,6). La toxicidad de los productos plásticos puede ser causada por la degradación del material, los aditivos, los contaminantes adsorbidos o la matriz polimérica. Además, la propia reacción de polimerización podría contribuir a la toxicidad. La polimerización incompleta da como resultado monómeros, oligómeros, fragmentos poliméricos de bajo peso molecular, catalizadores y disolventes o sustancias químicas internas residuales que se incorporan durante el proceso de producción del plástico, como el bisfenol-A (BPA) (12).

Al mismo tiempo, la terapia con alineadores de ortodoncia conlleva la colocación de ciertos auxiliares como son los **atches**, a base de adhesivo/resina, y que potencialmente también podrían tener unos efectos citotóxicos y estrogénicos, a través de la liberación de BPA/monómero residual en la cavidad bucal (5,13), ya sea fruto del envejecimiento intraoral de este material, como de la producción de compuestos en aerosol en el momento de su retirada al final del tratamiento con los alineadores, con su posible ulterior inhalación y depósito en el sistema respiratorio (3).

El BPA es el monómero de partida para la producción de las resinas epoxi y policarbonatos que se encuentran en la estructura de alineadores y retenedores ortodóncicos transparentes (6,14). Se han demostrado sus efectos no sólo como disruptor endocrino (provocando interacciones estrogénicas al tener la capacidad de unirse a los receptores celulares del 17 $\beta$ -estradiol) (7), sino también estimulando la proliferación en células humanas a la vez que cierta actividad tóxica (6).

Según la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) haciendo referencia al protocolo de la Administración de Alimentos y Medicamentos, la dosis de ingesta segura de BPA es de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ . Sin embargo, se han observado y mencionado efectos adversos con dosis incluso por debajo de este nivel de seguridad (6,7). Los estudios experimentales han demostrado que incluso 0,23-2,3  $\text{ng}/\text{mL}$  de BPA es suficiente para alterar la respuesta de los tejidos a los receptores de estrógenos y andrógenos (15). Por ello, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria propuso en 2015 una ingesta diaria tolerable (IDT) temporal de 4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso/día (Panel de la EFSA sobre materiales en contacto con alimentos, enzimas, aromatizantes y coadyuvantes de procesamiento (CEF), 2015) (15). Sin embargo, Hass et al. (2016) (8) informaron que incluso la IDT propuesta, no ofrece una protección adecuada contra los efectos

como disruptor endocrino del BPA. Esto ha llevado a que varios países hayan impuesto prohibiciones sobre el uso de BPA en diversos productos de consumo, siendo Canadá el primero (5).

Pocos estudios han investigado la toxicidad de los alineadores transparentes y su grado de lixiviación de BPA. Algunos de ellos no mostraron ningún efecto estrogénico ni citotóxico en los tratamientos. Sin embargo, otros, sí que informaron de la existencia de efectos indeseables al usar alineadores. Por tanto, la literatura es inconsistente a este respecto (6).

En cuanto a la metodología de los ensayos, la evaluación de la CITOTOXICIDAD incluye la viabilidad celular, proliferación celular, reacción celular (como por ejemplo la movilidad celular), respuesta inflamatoria celular y la función de barrera (6). Uno de los ensayos más usados para medir la viabilidad celular es el MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolio): un ensayo colorimétrico para evaluar la actividad metabólica celular, midiendo la actividad de enzimas mitocondriales como la succinato deshidrogenasa. Generalmente, se realiza sobre cepas de fibroblastos gingivales primarios humanos (HGF), desarrolladas previamente a partir de donantes jóvenes sanos (6,11). Estas células son las recomendadas para la evaluación in vitro de la biocompatibilidad de materiales por las Organización Internacional de Normalización (ISO) (11).

Otro método para medir la viabilidad celular es el análisis GC-MS (cromatografía de gases-espectrometría de masas), que determina la estabilidad química de un compuesto, evaluando la posible lixiviación de sustancias a partir de él (6).

La evaluación de la ESTROGENICIDAD se realiza mediante ensayos que involucran dos líneas celulares: una sensible a los estrógenos (línea celular de cáncer de mama (MCF-7)) y una insensible a los estrógenos (MDA-MB-231). Se suelen usar como controles positivos el 17 $\beta$ -estradiol y el bisfenol-A. (6,10)

Iliadi et al. (2020), en una revisión sistemática de las consideraciones de seguridad para aparatos tipo termoplástico usados como alineadores o retenedores de ortodoncia, hace referencia a 4 estudios in vitro y un ensayo controlado aleatorio. Los datos actuales de la investigación in vitro son indicativos de la ausencia de efecto estrogénico o citotóxico de los alineadores o retenedores termoplásticos. Con respecto a la liberación de BPA u otros monómeros, la evidencia de los estudios clínicos y de laboratorio parece inconsistente, ya que, aunque la evidencia de los estudios in vitro indicaba que no había detección rastreable de BPA u otros monómeros, los hallazgos de un único ensayo clínico se relacionaron con niveles elevados de BPA en el flujo salival total estimulado, después de hasta 30 días de uso de retenedores termoplásticos, en comparación con el retenedor Hawley estándar. La calidad de la evidencia en general fue baja a media (3).

Yazdi et al. (2023), en una revisión sistemática de la biocompatibilidad y seguridad de los alineadores transparentes de ortodoncia y de los retenedores termoplásticos formados al vacío, aluden a 16 artículos (1 ensayo clínico aleatorizado y 15 estudios in vitro). Los datos sobre la liberación de BPA se notificaron en cuatro artículos (1 ensayo clínico y 3 estudios in vitro). Cuantitativamente hablando, la cantidad de BPA liberado informada por estudios in vitro fue muy baja, si no nula. Sin embargo, el nivel de BPA fue muy alto en el único ensayo clínico aleatorio. Muchos efectos adversos se relacionaron con el uso de alineadores transparentes o retenedores transparentes, incluido dolor y problemas de tejidos blandos como ardor, hormigueo, dolor de lengua, hinchazón de labios, ampollas, ulceración, sequedad de boca, problemas periodontales e incluso problemas sistémicos como dificultad para respiración. Además de estos efectos biológicos adversos, las disfunciones orales, las dificultades del habla y el daño dental pueden estar asociados con los alineadores transparentes y también deben tenerse en cuenta (6).

Francisco et al. (2022), en una revisión sistemática de los efectos biológicos de las resinas termoformables utilizadas en ortodoncia, basada en 14 artículos que incluían estudios in vitro, in vivo y clínicos, concluyeron que no se podía confirmar la existencia de efectos citotóxicos o estrogénicos basados en la evidencia mostrada por los estudios in vitro. Por otro lado, la evidencia de la liberación de bisfenol A y otros monómeros, tanto en estudios in vitro como clínicos, permanece ambigua. El riesgo de sesgo se consideró medio-alto (2).

Bichu et al. (2022), en una revisión narrativa sobre materiales bioactivos, dedica un apartado a la biocompatibilidad y citotoxicidad de los materiales que componen los alineadores transparentes. En ella, describe artículos que dan cuenta de varios fenómenos: un análisis retrospectivo realizado por la FDA resume los efectos adversos informados del uso de los alineadores Invisalign®, durante un periodo de observación de 10 años, y que incluye: dificultad para respirar, dolor de garganta, hinchazón de garganta, lengua hinchada, urticaria, picazón y anafilaxia. En otro estudio, mencionan que la composición química de los materiales termoplásticos no incluye los elementos necesarios para la liberación de BPA, y es el ISOCIANATO, y no el BPA, el componente que podría causar posibles efectos adversos, como reacciones alérgicas de contacto en la cavidad oral (9).

Martina et al. (2019), en un estudio in vitro sobre 4 materiales diferentes para alineadores (Duran, Biolon, Zendura y SmartTrack) evaluados como termoformados y no termoformados (excepto SmartTrack, que fue evaluado sólo como termoformado) concluyeron que bajo las condiciones experimentales de dicho estudio, todos los materiales para alineadores transparentes, presentaron una ligera citotoxicidad. Usaron el ensayo MTT para evaluar la viabilidad celular de fibroblastos gingivales primarios humanos, tras 14 días inmersos a 37°C en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM). También concluyeron que Biolon fue el más citotóxico y que el proceso de

termoformado aumentó la citotoxicidad de los materiales (plantean que quizá se deba a un aumento en la liberación de monómeros con el incremento de temperatura que conlleva el proceso de termoformado). Además, establecieron que los niveles de citotoxicidad alcanzados por los materiales estudiados, fueron similares o incluso inferiores a los niveles alcanzados por otros muchos materiales dentales, como brackets y bandas metálicas, minitornillos o materiales adhesivos. Por último, hacen alusión a un estudio anterior a éste, en el que Premaraj et al. (2014) (16) hace mención al ISOCIANATO, otro componente de los alineadores termoplásticos (además del BPA), y que también es causante de reacciones alérgicas de contacto y de citotoxicidad in vitro sobre queratinocitos epiteliales. También demostraron que la saliva podría ofrecer protección (11).

Pratsinis et al. (2022) realizaron un estudio in vitro para investigar la citotoxicidad, la actividad antioxidante y la estrogenicidad de los alineadores de ortodoncia impresos en 3D, mediante evaluación de sus efectos biológicos y conductuales. Se utilizó la resina de alineadores Tera Harz TC85A (Graphy, Seúl, Corea del Sur) para imprimir los alineadores. Se sumergieron 10 juegos de un tipo de alineador durante 14 días en agua estéril desionizada, y se evaluó la citotoxicidad y estrogenicidad de los factores liberados mediante MTT en fibroblastos gingivales humanos y las líneas celulares de cáncer de mama MCF-7 sensibles a los estrógenos y MDA-MB-231 insensibles a los estrógenos. Se utilizaron 17 $\beta$ -estradiol y bisfenol-A como controles positivos. El análisis estadístico de los datos se realizó con modelos lineales generalizados con un nivel de significación de 0,05. Como resultados, no se observaron signos de citotoxicidad para las muestras de alineadores para concentraciones (v/v) del 20 % (P = 0,32), 10 % (P = 0,79) o 5 % (P = 0,76). La actividad antioxidante expresada como la capacidad de reducir los niveles intracelulares de especies reactivas de oxígeno no se vio afectada en las muestras de alineadores (P = 0,08). Las muestras de alineadores no indujeron estrogenicidad significativa en comparación con los eluyentes del control negativo tanto para MCF-7 (P = 0,65) como para MDA-MB-231 (P = 0,78). Como se esperaba, el 17 $\beta$ -estradiol y el bisfenol-A estimularon la proliferación de células MCF-7, mientras que no se observó ningún efecto en las células MDA-MB-231. En conclusión, si se liberó algún factor durante el envejecimiento de 14 días de los alineadores impresos en 3D en agua, no se encontró que fuera citotóxico para los fibroblastos gingivales humanos y no afectó a sus niveles de especies reactivas de oxígeno intracelular. Además, no se observaron efectos estrogénicos de estos supuestos eluatos (soluciones obtenidas mediante una prueba de lixiviación in vitro), según un ensayo de detección electrónica. Por tanto, todos los ensayos realizados en este estudio concluyen que el alineador impreso en 3D es biocompatible. La impresión 3D puede ser considerada una alternativa más conveniente al proceso de termoformado, ya que no implica este último paso, que podría alterar las propiedades del material (10).

### 3.3.-LIXIVIACION DE BPA DE LOS ALINEADORES DE ORTODONCIA:

Se encontraron 3 revisiones sistemáticas, 1 ensayo controlado aleatorio (ECA) y 2 estudios *in vitro* sobre esta temática.

La **lixiviación** (también denominada extracción sólido-líquido) consiste en la separación de una o varias sustancias (solutos) contenidas en una matriz sólida (fase portadora), mediante el uso de disolventes líquidos. Al investigar la lixiviación de un material en los fluidos corporales, se evalúa la biocompatibilidad de éste (12).

En el campo de la ortodoncia, el **bisfenol A (BPA)** ha atraído cada vez más atención en los últimos años (5), ya que su lixiviación es una de las razones más importantes de toxicidad (7). Es un conocido disruptor endocrino con propiedades estrogénicas débiles, que puede afectar a la salud humana al interferir en el sistema endocrino, aunque también se han demostrado sus efectos estimulando la proliferación en células humanas a la vez que cierta actividad tóxica (6,13,14). Su estructura química contiene anillos difenil con 2 grupos *hidroxi* en posición *para*, que imita a la hormona estrogénica endógena, permitiéndole su unión a los receptores celulares del 17 $\beta$ -estradiol. (7) El BPA es una sustancia química sintética utilizada como material de partida en el proceso de fabricación de ciertos materiales de ortodoncia: se utiliza en el proceso de fabricación de monómeros para composites de ortodoncia, como precursor de bis-GMA y bis-DMA y también participa en la producción de la matriz de policarbonato de muchos brackets de plástico y alineadores de ortodoncia, al aportarles transparencia y resistencia (7,14). En el caso de estos últimos, aunque sus fabricantes afirman que están libres de BPA, los estudios carecen de resultados consensuados, (5) por ello, seguimos estudiando la posible lixiviación de bisfenol-A (BPA) y de otros monómeros residuales. Además del BPA, también se sospecha que otros componentes utilizados en la síntesis de polímeros producen reacciones adversas, como es el caso del ISOCIANATO, presente en los plásticos de poliuretano (TPU), y que es causante de efectos adversos como irritación de las membranas mucosas, asma y reacciones de hipersensibilidad (5).

En boca, los alineadores de ortodoncia están expuestos al fenómeno de degradación debido a variaciones térmicas extremas, al desgaste mecánico, a cambios de pH y al ataque enzimático bacteriano y salival, lo que plantea la cuestión de una posible liberación de BPA (5). El agua se considera un plastificante de productos poliméricos mediante el debilitamiento de las fuerzas intermoleculares y la posterior degradación química (12). La elución del BPA también puede surgir debida a la polimerización incompleta de los monómeros presentes como impureza después de la síntesis de las resinas ortodóncicas (por ejemplo, en los adhesivos y resinas empleados en la colocación de auxiliares como los ataches) (13). Este compuesto ha sido detectado en numerosos líquidos biológicos humanos, incluidos orina, sangre fetal y adulta, líquido amniótico, tejido placentario y leche materna (7,14).

Desde hace varios años, existe controversia en torno a los efectos biológicos del BPA: estos han sido evidenciados a concentraciones muy bajas (7), dentro del umbral de detección de la mayoría de las técnicas analíticas estándar, y su influencia sobre los tejidos sigue un patrón de curva no monótono, que se caracteriza por una intensa reactividad a niveles bajos y ninguna respuesta a niveles altos. Este modelo de acción (muy común para hormonas y sustancias químicas disruptivas endocrinas) (7) proviene del hecho de que las hormonas naturales como el 17 $\beta$ -estradiol, pueden inducir efectos a concentraciones muy por debajo de aquellas en las que sus receptores se vuelven activos, (14) y pueden explicarse por una serie de mecanismos mediados por el sistema endocrino, como son: la regulación negativa de los receptores, la competencia entre receptores y la superposición de curvas monótonas en competencia (7). Por tanto, incluso si se logra una estimación cuantitativa precisa y confiable del BPA, todavía existe incertidumbre sobre su potencial estrogenicidad (14). Esto ha llevado a las autoridades de salud pública de varios países a tomar medidas restrictivas con respecto a productos que contienen BPA (14). Sin embargo, la restricción o prohibición del uso de BPA en muchos productos, especialmente en productos para niños, ha hecho que en muchos productos “BPA-free”, se incorporen otros análogos del bisfenol, como son el bisfenol-F (BPF) y el bisfenol-S (BPS), que tienen propiedades similares al BPA en términos de mecanismos biológicos y farmacocinéticos, por lo que se espera que estos compuestos tengan un comportamiento ambiental, toxicidad y vías de exposición similares a los del BPA (15).

En 2010, la Organización Mundial de la Salud publicó un informe completo sobre la toxicidad del BPA (12). El BPA ha sido clasificado como sustancia tóxica de categoría 3, es decir, con un importante factor de riesgo para la fertilidad humana, que incluyen pubertad prematura y cáncer de ovario en las mujeres y la alteración de la maduración de los órganos reproductivos masculinos (7,13,14). Las toxinas lixiviadas de estos dispositivos podrían tener el efecto acumulativo de provocar reacciones alérgicas, anafilácticas o inespecíficas, (12) y aumentar el riesgo en niños de padecer cáncer, diabetes y enfermedades cardíacas (15). No obstante, la preocupación no se limita únicamente a nivel molecular. En este sentido, una publicación reciente indica que la exposición prolongada (5 años) a niveles elevados de resinas compuestas a base de derivados del BPA, puede tener un impacto en la salud psicosocial del niño, favoreciendo la aparición en él de hiperactividad, (15) y mayores niveles de ansiedad, depresión y estrés social (13,14). También existen muchas notificaciones de casos de dermatitis alérgica entre los profesionales de la salud dental y de dermatitis de contacto por BPA durante la colocación de sistemas de retención fija en ortodoncia. Además, se ha visto que la incidencia de infertilidad entre las mujeres que trabajan en la industria del plástico aumentó, y que el trabajo de producción de plásticos reforzados podría provocar un aumento del número de espermatozoides anormales en los trabajadores varones (14).

Peter et al. (2023), en una revisión sistemática de la evidencia disponible sobre la liberación de bisfenol-A (BPA) de los materiales termoplásticos utilizados en la fabricación de alineadores transparentes, hacen alusión a seis estudios (un ECA y cinco estudios in vitro) de entre los cuales, sólo dos (el ECA y uno de los estudios in vitro) encontraron lixiviación de BPA, mientras que los otros cuatro no informaron ningún rastro. El riesgo de sesgo fue de moderado a alto y el nivel de evidencia osciló de bajo a muy bajo. Además, la heterogeneidad tan significativa entre los estudios incluidos impidió una síntesis cuantitativa, por lo que, a la luz de la evidencia contradictoria disponible hasta el momento, la liberación de BPA de los alineadores transparentes de ortodoncia, no puede confirmarse ni negarse y su seguridad sigue siendo cuestionable hasta que futuros ensayos clínicos bien realizados demuestren lo contrario. Cabe señalar, que los niveles de BPA informados en los estudios incluidos en esta revisión están muy por debajo de las exposiciones diarias aceptadas; sin embargo, describe también un trabajo que afirma que algunos efectos adversos del BPA se producen en dosis bajas y no en dosis altas, lo que explica que incluso la exposición a dosis bajas pueda resultar perjudicial. (5)

Halimi et al. (2016) en su revisión sistemática sobre la liberación de bisfenol-A por parte de los materiales de ortodoncia y sus efectos biológicos, de los 21 estudios incluidos en la revisión, solo uno hablaba de la liberación de BPA por parte de los alineadores de ortodoncia; concluyendo que el nivel más alto de BPA liberado durante la exposición intraoral simulada fue de 7,63mg/g. (14)

Hassan et al. (2021) realizaron una revisión sistemática sobre las tendencias actuales de materiales poliméricos sin BPA. En concreto, hacen alusión a un estudio en el que se probaron dos adhesivos compuestos de resina experimentales sin BPA, para la unión de retenedores fijos linguales, en comparación con el adhesivo Transbond. Los autores propusieron que el adhesivo denominado EXA, que contiene un monómero multifuncional altamente reactivo de un solo anillo aromático (PCDMA: dimetacrilato de fenil carbamoiloxipropano), con mayores valores de dureza y módulo elástico, puede aplicarse como alternativa al adhesivo basado en bis-GMA. (13)

Rhagavan et al. (2016) realizaron un ensayo controlado aleatorio para evaluar y comparar los niveles salivales de bisfenol-A (BPA) en pacientes portadores de retenedores termoformados vs retenedores tipo Hawley. Cuarenta y cinco pacientes que habían completado su tratamiento de ortodoncia fija y estaban entrando en la fase de retención fueron asignados aleatoriamente en 1 de 3 grupos: retenedor formado al vacío, retenedor Hawley fabricado mediante curado térmico y retenedor Hawley fabricado mediante curado químico. Se recogieron muestras de saliva inmediatamente antes de la colocación, dentro de 1 hora después de la colocación, 1 semana y 1 mes después de la colocación. Las 180 muestras recolectadas, se almacenaron a 80°C en un congelador. Los niveles de BPA en la saliva se estimaron utilizando cromatografía líquida de alta resolución. Los análisis estadísticos se realizaron mediante análisis de varianza bidireccional y

pruebas de Tukey HSD de comparaciones múltiples post-hoc. Se encontraron niveles estadísticamente significativos de BPA en la saliva para todos los grupos ( $P \leq 0,05$ ). Los niveles más altos se observaron en el grupo de retenedores formados al vacío, seguidos por los retenedores Hawley, fabricados mediante curado químico. Los niveles más bajos se encontraron con retenedores Hawley fabricados mediante curado por calor. El BPA en estos retenedores tipo Hawley, se presume que proviene de la HIDROQUINONA presente en el líquido de la resina base, y que es un compuesto relacionado con el BPA. Por tanto, como conclusión a este estudio, se podría decir que con tantas opciones disponibles para retenedores removibles, los ortodoncistas deberían tener en consideración la liberación de BPA de estos retenedores, siendo el retenedor tipo Hawley fabricado mediante curado por calor una buena opción (7).

Alhendi et al. (2022) hicieron un estudio in vitro para investigar y comparar la lixiviación de cuatro sistemas diferentes de alineadores transparentes (Invisalign®, Eon®, SureSmile® y Clarity®) utilizando la unidad de cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS). Se cortaron tres juegos de alineadores obtenidos de los cuatro fabricantes y se sumergieron en viales de vidrio que contenían etanol con diferentes soluciones. El primero era 100% etanol, el segundo era 75% etanol y 25% agua, el tercero era 50% etanol y agua, el cuarto era 25% etanol y 75% agua y el último era 100% agua. Las muestras se incubaron durante dos semanas a 37°C. Mediante GC-MS, se detectaron y confirmaron once compuestos químicos diferentes. El BENCENO 1,3-bis(1,1-dimetiletilo) (cuyos efectos biológicos varían desde erupciones cutáneas hasta latidos cardíacos irregulares, según la cantidad y el tipo de exposición) fue el único compuesto detectado en los cuatro sistemas en niveles de 100% y 75% de etanol. Estadísticamente se detectaron diferencias insignificantes entre los diferentes sistemas donde se confirmó la lixiviación. El sistema Eon® fue el único material que mostró diferencias estadísticamente significativas al comparar el número de sustancias lixivadas entre las concentraciones de la solución de inmersión. Los cuatro sistemas incluidos mostraron grados variables de lixiviación. La menor cantidad de químicos lixivados se observó en relación con el sistema Invisalign®, mientras que la mayor cantidad se encontró en el sistema Eon®. Ninguno de los sistemas de alineadores transparentes incluidos lixivió cantidades detectables de bisfenol-A (BPA) (12).

Çifçi et al. (2023) realizaron un trabajo in vitro para evaluar y comparar la liberación de BPA, BPF y BPS de seis materiales diferentes (Duran, Zendura Fix, Zendura A, Essix, Taglus Premium y SmartTrack), usando el método de cromatografía líquida-espectrometría de masas/espectrometría de masas (GC-MS). Las muestras se mantuvieron en solución salina durante 8 semanas en tubos de ensayo herméticos a 37°C. Los datos se analizaron con la prueba de Kruskal-Wallis ( $\alpha = 0,05$ ). Se encontró que los valores de bisfenol A (BPA) en Smart Track eran significativamente más altos que los Grupos Zendura A y Zendura Flx ( $P = 0,02$ ,  $P = 0,03$ ,

respectivamente). No hubo estadísticamente diferencia significativa entre las muestras en términos de valores de bisfenol F (BPF) ( $P = 0,108$ ). En términos de valores de bisfenol S (BPS), se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $P = 0,002$ ), lo que indica que Smart Track liberó significativamente más BPS que Zendura A ( $P = 0,001$ ). Por lo tanto, como conclusión a este estudio, podemos afirmar que, en las condiciones de prueba, las cantidades de BPA, BPF y BPS lixiviados fueron menores que la dosis de referencia para la ingesta diaria. Sin embargo, el *efecto acumulativo* de estos aparatos, incluso si se consideran seguros, no debe subestimarse (15).

#### 4.-DISCUSIÓN:

La alta heterogeneidad entre los estudios incluidos en esta revisión narrativa impidió una síntesis cuantitativa o metaanálisis. Existieron diferencias en el diseño del estudio, material y medios utilizados, método de fabricación de la aparatología ortodóncica, período de observación y en el informe de los resultados. Además, la mayoría de los estudios se realizaron *in vitro*, y sabiendo que resulta casi imposible replicar el escenario intraoral real en condiciones de laboratorio, (5) (lo que se sabe que conlleva una subestimación de la influencia de los factores ambientales sobre la potencial degradación de los polímeros) (10). Los estudios exhibieron un riesgo de sesgo de moderado a alto, generando un bajo nivel de evidencia (5). Además, dado que el BPA es tan omnipresente en nuestro entorno, intentar precisar la contribución a la dosis global de una sola fuente, es sumamente difícil (14). Por tanto, se requieren ensayos clínicos bien realizados, en grupos de muestras más grandes, con estandarización de la metodología y evaluación de la lixiviación cada hora (en lugar de diariamente) para permitir inferencias sólidas (5,15).

De esta manera, aunque los estudios muestran que la cantidad de BPA lixiviado por los materiales ortodóncicos de origen polimérico es extremadamente baja, en comparación con el nivel de Ingesta Diaria Tolerable (IDT) temporal mencionado por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria en 2015 ( $4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ), y aunque en situaciones clínicas la concentración del material lixiviado en la cavidad bucal se reduce porque se diluye con líquidos como saliva, agua, bebidas, etc, no se debe pasar por alto la exposición prolongada en el tiempo que supone el uso de estos materiales. El número de alineadores de ortodoncia por caso, en promedio, está en el rango de 30 a 40, pero puede llegar hasta 100, dependiendo de la complejidad del caso. Por tanto, las exposiciones durante un período prolongado, con el cambio a nuevos alineadores cada 7-14 días, son más preocupantes por el consiguiente efecto acumulativo, que una exposición única, como en el caso de los retenedores termoformados o los adhesivos de ortodoncia (5,6).

La liberación de BPA es de importancia clínica, ya que la mayoría de los pacientes de ortodoncia son jóvenes y algunos pacientes son mujeres embarazadas, en quienes el crecimiento del feto está

influenciado por factores ambientales, por lo que la exposición constante a disruptores endocrinos podría resultar perjudicial. (7)

Las investigaciones futuras también deberían centrarse en desarrollar alternativas "verdaderas" libres de BPA, más biocompatibles y ecológicamente sostenibles (el punto de mira está actualmente puesto en los alineadores de impresión directa en 3D, ya que reducen el volumen de residuos generados) (10). Además, sería muy apreciado que los fabricantes de alineadores fueran más transparentes acerca de la composición de sus materiales, en lugar de mantenerlo como un "secreto comercial" (5); ya que para sintetizar y desarrollar nuevos materiales es necesaria una comprensión profunda de la estructura y las interacciones intermoleculares involucradas en los monómeros básicos. También es necesario tener en cuenta las normas de seguridad y la rentabilidad de los materiales recientemente sintetizados, antes de su introducción en el mercado. Por tanto, ingenieros en ciencias de polímeros, químicos y ortodontistas, deberían trabajar juntos para acelerar la innovación y las tecnologías involucradas en la fabricación de futuros polímeros con propiedades y biocompatibilidad superiores (13).

Por último, destacar que teniendo en cuenta la reciente popularidad del tratamiento con alineadores y el hecho de que los alineadores llegaron para quedarse, los estudios relacionados con la liberación de BPA deben considerarse con cautela, ya que los Key-Opinion-Leaders suelen participar en las investigaciones y no se pueden garantizar sus conflictos de intereses. (5)

Con los resultados obtenidos en diferentes estudios, (14,7,5) se han elaborado una serie de recomendaciones clínicas para limitar la liberación de bisfenol A por parte de los diferentes materiales poliméricos empleados en ortodoncia, y unas recomendaciones para la estandarización de los estudios:

#### RECOMENDACIONES CLINICAS PARA LIMITAR LA LIBERACIÓN DE BPA:

- Mantener la punta de la lámpara de fotopolimerización tan cerca del composite como sea posible clínicamente.
- Pulir el composite con piedra pómez después de la adhesión, podría reducir la posible liberación de BPA.
- Fotopolimerización indirecta (alrededor de los bordes del bracket) en lugar de polimerización directa (a través del bracket).
- Los pacientes deben enjuagarse la boca durante la primera hora después de la colocación del composite con enjuague bucal o agua, para limitar la exposición.

-También será beneficioso sumergir el retenedor termoformado en agua a 37 °C durante 1 día antes de usarlo.

-Aconsejar a los pacientes que eviten la ingesta de alimentos y bebidas calientes o bebidas alcohólicas con los alineadores o retenedores termoformados colocados en boca.

#### RECOMENDACIONES PARA LA ESTANDARIZACION DE LOS ESTUDIOS:

-Se requieren ensayos clínicos con estandarización de la metodología y evaluación de la lixiviación cada hora, para permitir inferencias sólidas.

-Expresar los datos cuantitativos en unidades estandarizadas.

-Podría ser posible que no se detecte la liberación de un compuesto si la concentración es inferior al umbral de detección del instrumento analítico utilizado; por tanto, siempre se deben mencionar los límites de detección de los eluyentes.

-No se recomienda el uso de materiales a base de polímeros, tales como instrumentos/recipientes de plástico y guantes desechables, ya que pueden liberar ellos mismos BPA y causar contaminación, lo que daría lugar a resultados falsos positivos.

-Cuando se utilice saliva humana como medio de incubación, ésta deberá proceder de voluntarios que no tengan restauraciones compuestas en boca.

-Si la liberación de BPA debe ser evaluada a largo plazo, se recomienda el cambio de los medios de elución en períodos de tiempo predeterminados, de manera que la solución no se sature por los compuestos liberados.

-Es preferible una temperatura constante de 37°C.

-Es recomendable utilizar la línea celular de adenocarcinoma de mama humano MCF-7 para evaluar la estrogenicidad. Esto puede evaluarse mediante el recuento directo de células mediante la estimación de la tasa de síntesis de ADN, aunque lo más frecuente es usar procesos cromatográficos como el MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difenil tetrazolium).

-La inclusión de controles positivos adecuados, que tengan en cuenta todos los mecanismos de acción del BPA, facilitará también la obtención de conclusiones sobre las propiedades del BPA.

-La determinación de los niveles activos de BPA en fluidos humanos y, siempre que sea posible, en tejidos fetales, debería permitir comparaciones más fiables entre roedores y humanos.

-Las soluciones, incluso teniendo una fuerza iónica baja, pueden acelerar la degradación por hidrólisis y, en consecuencia, la liberación de BPA. Por esta razón, la mayoría de las pruebas que evalúan la liberación de BPA de los dispositivos médicos son llevadas a cabo en agua destilada.

## 5.-REFERENCIAS:

- 1.- Lira LF, Amaral Vargas EO, Moreira da Silva E, Nunes da Silva Meirelles Do'ria Maia J, Elzubair A, Siqueira de Morais L, et al. Effect of oral exposure on chemical, physical, mechanical, and morphologic properties of clear orthodontic aligners. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2023;164(2):e51-e63.
- 2.- Francisco I, Paula AB, Ribeiro M, Marques F, Travassos R, Nunes C, et al. The Biological Effects of 3D Resins Used in Orthodontics: A Systematic Review. *Bioengineering (Basel).* 2022;9(1):15.
- 3.- Iliadi A, Koletsi D, Papageorgiou SN, Eliades T. Safety Considerations for Thermoplastic-Type Appliances Used as Orthodontic Aligners or Retainers. A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical and In-Vitro Research. *Materials (Basel).* 2020;13(8):1843.
- 4.- Fegan H. Is the chemical and mechanical ageing of clear aligners during use the reason why predicted results don't always align with final clinical outcomes? *Evid Based Dent.* 2022;23(2):68-69.
- 5.- Peter E, J M, George SA. Bisphenol-A release from thermoplastic clear aligner materials: A systematic review. *J Orthod.* 2023;50(3):276-286.
- 6.- Yazdi M, Daryanavard H, Ashtiani AH, Moradinejad M, Rakhshan V. A systematic review of biocompatibility and safety of orthodontic clear aligners and transparent vacuum-formed thermoplastic retainers: Bisphenol-A release, adverse effects, cytotoxicity, and estrogenic effects. *Dent Res J (Isfahan).* 2023;20:41.
- 7.- Raghavan AS, Pottipalli Sathyanarayana H, Kailasam V, Padmanabhan S. Comparative evaluation of salivary bisphenol A levels in patients wearing vacuum-formed and Hawley retainers: An in-vivo study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2017;151(3):471-476.
- 8.- Hass U, Christiansen S, Boberg J, Rasmussen MG, Mandrup K and Axelstad M (2016) Low-dose effect of developmental bisphenol A exposure on sperm count and behaviour in rats. *Andrology* 4: 594–607.
- 9.- Bichu YM, Alwafi A, Liu X, et al. Advances in orthodontic clear aligner materials. *Bioact Mater.* 2022;22:384-403.
- 10.- Pratsinis H, Papageorgiou SN, Panayi N, Iliadi A, Eliades T, Kletsas D. Cytotoxicity and estrogenicity of a novel 3-dimensional printed orthodontic aligner. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2022;162(3):e116-e122.

- 11.- Martina S, Rongo R, Bucci R, Razionale AV, Valletta R, D'Antò V. In vitro cytotoxicity of different thermoplastic materials for clear aligners. *Angle Orthod.* 2019;89(6):942-945.
- 12.- Alhendi A, Khounganian R, Almudhi A, Ahamad SR. Leaching of Different Clear Aligner Systems: An In Vitro Study. *Dent J (Basel).* 2022;10(2):27.
- 13.- Hassan R, Aslam Khan MU, Abdullah AM, Abd Razak SI. A Review on Current Trends of Polymers in Orthodontics: BPA-Free and Smart Materials. *Polymers (Basel).* 2021;13(9):1409.
- 14.- Halimi A, Benyahia H, Bahije L, Adli H, Azeroual MF, Zaoui F. A systematic study of the release of bisphenol A by orthodontic materials and its biological effects. *Int Orthod.* 2016;14(4):399-417.
- 15.- Çifçi Özkan E, Dumanlı Gök G. Evaluation of bisphenol release of different clear aligner materials using the liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry method. *Angle Orthod.* 2023;93(6):721-726.
- 16.- Premaraj T, Simet S, Beatty M, Premaraj S. Oral epithelial cell reaction after exposure to Invisalign® plastic material. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2014;145:64–71.

## 6.-TABLA:

Autor, año	Tipo de artículo/ Diseño	Objetivo	Muestra
Lira, 2023 (1)	Estudio in vivo	Propiedades químicas, físicas, mecánicas y cambios morfológicos en alineadores	24 alineadores Invisalign®
Fegan, 2022 (4)	Revisión sistemática	Propiedades químicas, físicas, mecánicas y cambios morfológicos en alineadores	2 estudios aleatorizados no controlados y 2 estudios de cohortes/110 alineadores fabricados con tecnología Smart Track
Iliadi, 2020 (3)	Revisión sistemática	Seguridad de alineadores y retenedores termoplásticos	4 estudios in vitro y 1 ECA
Yazdi, 2023 (6)	Revisión sistemática	Biocompatibilidad y seguridad de los alineadores y retenedores termoplásticos	15 estudios in vitro y 1 ECA
Francisco, 2022 (2)	Revisión sistemática	Efectos biológicos de las resinas termoformables utilizadas en ortodoncia	14 artículos
Bichu, 2022 (9)	Revisión narrativa	Materiales bioactivos: Avances en materiales para alineadores transparentes	157 referencias
Martina, 2019 (11)	Estudio in vitro	Citotoxicidad de 4 materiales para alineadores transparentes: Duran, Biolon, Zendura y SmartTrack	3 muestras de cada material
Pratsinis, 2022 (10)	Estudio in vitro	Efectos biológicos y conductuales de los alineadores impresos en 3D	10 juegos de alineadores de resina Tera Harz TC85A (Graphy, Seúl, Corea del Sur)
Peter, 2023 (5)	Revisión sistemática	Liberación de bisfenol-A (BPA) de los materiales termoplásticos utilizados en la fabricación de alineadores transparentes	5 estudios in vitro y 1 ECA
Halimi, 2016 (14)	Revisión sistemática	Liberación de BPA de los materiales de ortodoncia y sus efectos biológicos	21 estudios
Hassan, 2021 (13)	Revisión sistemática	Tendencias actuales de materiales poliméricos en ortodoncia: materiales inteligentes y sin BPA	93 referencias

Rhagavan, 2016 (7)	Ensayo controlado aleatorio (ECA)	Niveles salivales de BPA en pacientes portadores de retenedores termoformados vs retenedores tipo Hawley.	45 pacientes en fase de retención tras su tratamiento de ortodoncia fija
Alhendi, 2022 (12)	Estudio in vitro	Lixiviación de cuatro sistemas diferentes de alineadores transparentes (Invisalign®, Eon®, SureSmile® y Clarity®)	3 juegos de alineadores de cada sistema
Çifçi, 2023 (15)	Estudio in vitro	Liberación de BPA, BPF y BPS de seis materiales diferentes (Duran, Zendura Fix, Zendura A, Essix, Taglus Premium y SmartTrack)	2 alineadores de cada material

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos en la revisión narrativa.